

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-338513

(P2002-338513A)

(43) 公開日 平成14年11月27日(2002.11.27)

(51) Int. C1.7

C07C 43/315  
 C07B 53/00  
 C07C 69/734  
 213/02  
 217/60

審査請求 未請求 請求項の数 6

OL

(全7頁) 最終頁に続く

F I	テーマコード <sup>®</sup> (参考)
C07C 43/315	4H006
C07B 53/00	G 4H039
C07C 69/734	Z
213/02	
217/60	

(21) 出願番号 特願2002-64840 (P2002-64840)  
 (22) 出願日 平成14年3月11日 (2002.3.11)  
 (31) 優先権主張番号 特願2001-68023 (P2001-68023)  
 (32) 優先日 平成13年3月12日 (2001.3.12)  
 (33) 優先権主張国 日本 (JP)

(71) 出願人 000104560  
 キッセイ薬品工業株式会社  
 長野県松本市芳野19番48号  
 (72) 発明者 田中 信之  
 長野県南安曇郡豊科町大字高家3710-50  
 (72) 発明者 玉井 哲郎  
 長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9  
 (72) 発明者 向山 晴信  
 長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63  
 (72) 発明者 石川 健宏  
 長野県南安曇郡豊科町豊科4897-2いせき  
 館2-D

最終頁に続く

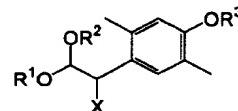
(54) 【発明の名称】フェノキシ酢酸誘導体の製造中間体およびその使用方法

## (57) 【要約】

【課題】  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または腸管運動亢進に起因する疾患の予防あるいは治療薬として有用なフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製造中間体およびその使用方法を提供する。

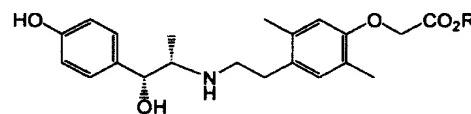
## 【解決手段】 一般式

## 【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は低級アルキルであり、R<sup>2</sup>は低級アルキルまたは水素原子であり、R<sup>3</sup>は水素原子またはCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R基 (Rは低級アルキルである) であり、Xは水素原子または水酸基である] で表わされる化合物、および該化合物を使用する一般式

## 【化2】



(式中、Rは低級アルキルである) で表わされるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製造方法。

(2)

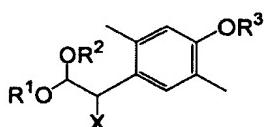
特開2002-338513

1

2

## 【特許請求の範囲】

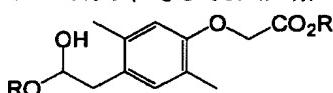
## 【請求項1】 一般式(I)



[式中、R<sup>1</sup>は低級アルキルであり、R<sup>2</sup>は低級アルキルまたは水素原子であり、R<sup>3</sup>は水素原子またはCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R基（Rは低級アルキルである）であり、Xは水素原子または水酸基である]で表わされる化合物。

【請求項2】 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>がメチルであり、R<sup>3</sup>が水素原子であり、そしてXが水酸基である、請求項1に記載の化合物。

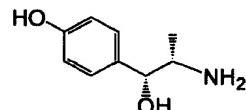
【請求項3】 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>がメチルであり、そしてR<sup>3</sup>が



(式中、Rは低級アルキルである)で表わされるヘミアセタールと、式(III)

★【化3】

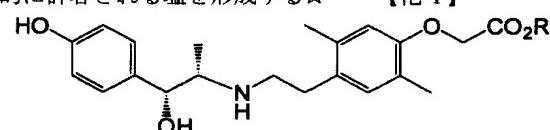
★20



で表わされるアミンとを還元剤の存在下で反応させ、その後、必要であれば薬理学的に許容される塩を形成する☆

☆ことを特徴とする、一般式(IV)

【化4】



(式中、Rは低級アルキルである)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製造方法。

【請求項6】 Rがエチルである、請求項5に記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明が属する技術分野】 本発明は、医薬品として有用なフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を製造するための新規な製造中間体およびその使用方法に関する。

【0002】 さらに詳しく述べれば、本発明は、β<sub>3</sub>-アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または腸管運動亢進に起因する疾患の予防あるいは治療薬として有用な一般式(IV)

## 【化5】

☆ことを特徴とする、一般式(IV)

【化4】

【化5】

【化6】

【化7】

【化8】

【化9】

【化10】

【化11】

【化12】

【化13】

【化14】

【化15】

【化16】

【化17】

【化18】

【化19】

【化20】

【化21】

【化22】

【化23】

【化24】

【化25】

【化26】

【化27】

【化28】

【化29】

【化30】

【化31】

【化32】

【化33】

【化34】

【化35】

【化36】

【化37】

【化38】

【化39】

【化40】

【化41】

【化42】

【化43】

【化44】

【化45】

【化46】

【化47】

【化48】

【化49】

【化50】

【化51】

【化52】

【化53】

【化54】

【化55】

【化56】

【化57】

【化58】

【化59】

【化60】

【化61】

【化62】

【化63】

【化64】

【化65】

【化66】

【化67】

【化68】

【化69】

【化70】

【化71】

【化72】

【化73】

【化74】

【化75】

【化76】

【化77】

【化78】

【化79】

【化80】

【化81】

【化82】

【化83】

【化84】

【化85】

【化86】

【化87】

【化88】

【化89】

【化90】

【化91】

【化92】

【化93】

【化94】

【化95】

【化96】

【化97】

【化98】

【化99】

【化100】

【化101】

【化102】

【化103】

【化104】

【化105】

【化106】

【化107】

【化108】

【化109】

【化110】

【化111】

【化112】

【化113】

【化114】

【化115】

【化116】

【化117】

【化118】

【化119】

【化120】

【化121】

【化122】

【化123】

【化124】

【化125】

【化126】

【化127】

【化128】

【化129】

【化130】

【化131】

【化132】

【化133】

【化134】

【化135】

【化136】

【化137】

【化138】

【化139】

【化140】

【化141】

【化142】

【化143】

【化144】

【化145】

【化146】

【化147】

【化148】

【化149】

【化150】

【化151】

【化152】

【化153】

【化154】

【化155】

【化156】

【化157】

【化158】

【化159】

【化160】

【化161】

【化162】

【化163】

【化164】

【化165】

【化166】

【化167】

【化168】

【化169】

【化170】

【化171】

【化172】

【化173】

【化174】

【化175】

【化176】

【化177】

【化178】

【化179】

【化180】

【化181】

【化182】

【化183】

【化184】

【化185】

【化186】

【化187】

【化188】

【化189】

【化190】

【化191】

【化192】

【化193】

【化194】

【化195】

【化196】

【化197】

【化198】

【化199】

【化200】

【化201】

【化202】

【化203】

【化204】

【化205】

【化206】

【化207】

【化208】

【化209】

【化210】

【化211】

【化212】

【化213】

【化214】

【化215】

【化216】

【化217】

【化218】

【化219】

【化220】

【化221】

【化222】

【化223】

【化224】

【化225】

【化226】

【化227】

【化228】

【化229】

【化230】

【化231】

【化232】

【化233】

【化234】

【化235】

キシ基、メタンスルホニルオキシ基、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを表わす)で表わされるアルキル化剤と、式(I I I)

## 【化7】



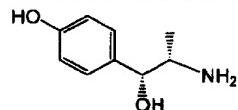
で表わされるアミンとを塩基の存在下または非存在下で反応させる方法が開示されているが、本発明の一般式(I)で表わされる化合物については何ら記載されていない。

## 【0004】

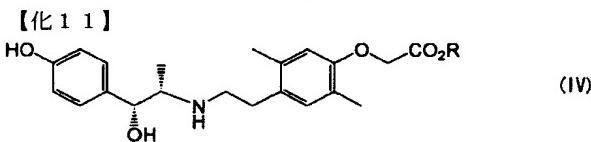
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または腸管運動亢進に起因する疾患の予防あるいは治療薬として有用な前記一般式(I V)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩を簡便かつ高収率で製造するために有用な新規な製造中間体およびその使用方法を提供することである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、文献未記載の新規な前記一般式(I)で表わされる化合物を見出し、さらに該化合物を使用して前記一般式(I V)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩

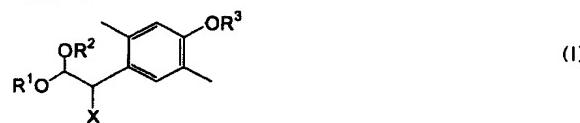


で表わされるアミンと還元剤の存在下で反応させ、その後、必要であれば薬理学的に許容される塩を形成することを特徴とする、一般式(I V)



(式中、Rは低級アルキルである)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩の製造方法に関する。

## 10 【化8】



[式中、R<sup>1</sup>は低級アルキルであり、R<sup>2</sup>は低級アルキルまたは水素原子であり、R<sup>3</sup>は水素原子またはCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R基(Rは低級アルキルである)であり、Xは水素原子または水酸基である]で表わされる化合物を包含する。

## 20 【0007】また本発明は、一般式(I I)

## 【化9】



(式中、Rは低級アルキルである)で表わされるヘミアセタールと、式(I I I)

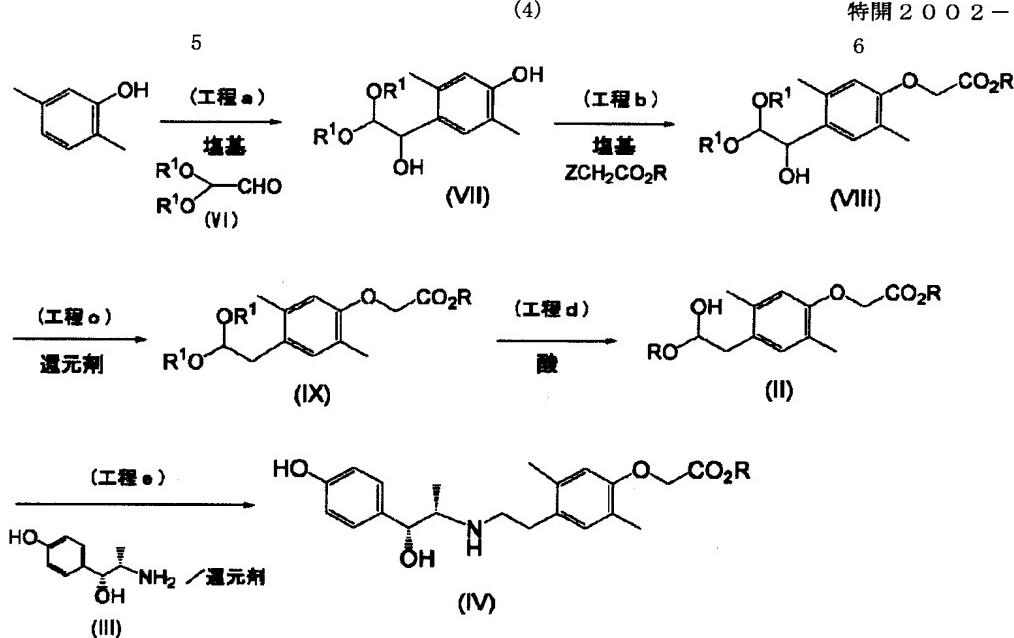
## 【化10】

(III)

【0008】本発明において、低級アルキルとは炭素数1から6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わし、例えは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基などが挙げられる。ハログンとは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

【0009】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の一般式(I)で表わされる化合物は、以下のスキームに従って製造することができる。

## 【化12】



(式中、R<sup>1</sup>およびRは上記定義の通りであり、Zはハロゲンを表わす)

【0010】本発明において使用される前記式(II)で表わされるアミンは、市販のエナンチオマー混合物を常法に従い光学分割するか、文献記載の方法などにより製造することができる(例えば、J. Med. Chem., 20巻, 7号, 978~981頁(1977))。

【0011】(工程a) 本発明の前記一般式(VII)で表わされるフェノール誘導体は、市販の2,5-キシリノールと前記一般式(VI)で表わされるグリオキサールジ(低級アルキル)アセタールとをアルカリ金属水酸化物水溶液(例えば、水酸化ナトリウム水溶液)の存在下、10~70℃の温度で1~10時間反応させることにより製造することができる。反応終了後、反応液を希酸(例えば、希塩酸)を用いて中和することにより結晶を析出させ、これをろ過、乾燥することにより目的とする一般式(VII)で表わされるフェノール誘導体を得ることができる。フェノール誘導体(VII)は、精製して次の工程に使用してもよいが、精製することなく次の工程に供しても何ら支障がない。

【0012】(工程b) 本発明の前記一般式(VII)で表わされるフェノキシ酢酸エステル誘導体は、前記一般式(VII)で表わされるフェノール誘導体とZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Rとを不活性溶媒中、塩基の存在下、0~100℃の温度で1~24時間反応させることにより製造することができる。本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどを挙げることができ、これらの不活性溶媒を単独でまたは2種以上混合して使用することができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、

炭酸カリウム、炭酸セシウムなどを使用することができる。ZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Rとしては、C<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R、Br

20 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Rを使用することができる。ZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Rおよび塩基は、通常、フェノール誘導体(VI)に対して1~5当量の範囲から適宜選択して使用することができる。ZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Rと塩基のモル比は、通常、等モルが使用されるが、いずれか一方を過剰に使用しても良い。反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする一般式(VIII)で表わされるフェノキシ酢酸エステル誘導体を得ることができる。フェノキシ酢酸エステル誘導体(VIII)は、精製して次の工程に使用してもよいが、精製することなく次の工程に供しても何ら支障がない。

【0013】(工程c) 本発明の一般式(IX)で表わされるアセタール誘導体は、前記一般式(VIII)で表わされるフェノキシ酢酸エステル誘導体を不活性溶媒中、還元剤の存在下、-30~30℃の温度で10分~12時間反応させることにより製造することができる。本反応に使用できる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、酢酸エチルなどの有機カルボン酸エ斯特ル類、アセトニトリルなどを挙げることができ、これららの不活性溶媒を単独でまたは2種以上混合して使用することができる。還元剤としては、ヨウ化ナトリウム/トリアルキルクロロシラン(例えば、トリメチルクロロシラン、トリエチルクロロシラン、t-ブチルジメチルクロロシランなど)などを使用することができ、通常、フェノキシ酢酸エ斯特ル誘導体(VIII)に対して2~6当量の範囲から適宜選択して使用することができる。反応終了後、常法により抽出、濃縮することにより目的とする一般式(IX)で表わされるアセタール誘導体を得ることができる。アセタール誘導体(IX)は、精製して次の工程に使用してもよいが、精製するこ

となく次の工程に供しても何ら支障がない。

【0014】(工程d) 本発明の一般式(I I)で表わされるヘミアセタール誘導体は、前記一般式(I X)で表わされるアセタール誘導体を不活性溶媒中、酸を使用して0~50℃の温度で0.5~24時間加水分解し、反応終了後、常法により抽出、濃縮後、必要に応じて酢酸と共にROHを加えることにより製造することができる。本反応に使用できる不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどを挙げることができ、これらの不活性溶媒を単独でまたは2種以上混合し、必要に応じて水を添加して使用することができる。酸としては、5~20%過塩素酸、1~10%塩酸、1~10%硫酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などが使用でき、通常、アセタール誘導体(I X)に対して0.1~2.5当量の範囲から適宜選択して使用することができる。ヘミアセタール誘導体(I I)は、精製して次の工程に使用してもよいが、精製することなく次の工程に供しても何ら支障がない。

【0015】(工程e) このようにして得られた前記一般式(I I)で表されるヘミアセタール誘導体を使用して医薬品として有用な前記一般式(I V)で表されるフェノキシ酢酸誘導体を製造するには、前記一般式(I I)で表されるヘミアセタール誘導体と前記式(I I)で表されるアミンとを不活性溶媒中、還元剤の存在下、0~60℃の温度で1~48時間反応させることにより、目的とするフェノキシ酢酸誘導体(I V)へと收率よく導くことができる。還元剤としては、NaBH<sub>4</sub>、NaCNBH<sub>3</sub>、NaBH(OAc)<sub>3</sub>、NaBH(OAc)<sub>3</sub>、NaBH(OMe)<sub>3</sub>などの水素化ホウ素アルカリ金属類、BH<sub>3</sub>・ピリジン、BH<sub>3</sub>・N、N-ジエチルアニリンなどのボラン類を、必要に応じて酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸などの酸またはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で使用するか、あるいは水素雰囲気下で触媒量の金属触媒(例えは、5~10%パラジウムカーボン、ラネニッケル、酸化白金、パラジウムブラック、10%白金カーボン(硫黄被毒)など)などを使用することができる。還元剤として水素化ホウ素アルカリ金属類、ボラン類を使用する場合、これらの試薬を通常、ヘミアセタール誘導体(I I)に対して0.5~5当量の範囲から適宜選択して使用することができる。本反応に使用することができる不活性溶媒としては、例えは、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル類、メチレンクロリド、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸などの有機カルボン酸類、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトニトリルなどが挙げられ、これらの溶媒を単独または2種以上混合して使用す

ることができる。反応終了後、必要に応じて不溶物を除去し、常法により抽出、濃縮することにより目的とする一般式(I V)で表されるフェノキシ酢酸誘導体を得ることができる。フェノキシ酢酸誘導体(I V)は、必要に応じて、常法に従いその薬理学的に許容される塩とすことができる。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機カルボン酸との酸付加塩を挙げることができる。

#### 【0016】

【発明の実施の形態】本発明の内容を実施例でさらに詳細に説明する。なお以下の実施例は本発明を例示することを意図したものであり、発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0017】

##### 20 【実施例】(実施例1)

4-(2,2-ジメトキシ-1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルフェノール  
5.2%水酸化ナトリウム水溶液630g、2,5-キシリノール100g、60%グリオキサールジメチルアセタール水溶液213gおよび水200gの懸濁液を55℃で5時間加熱攪拌した。氷浴で冷却し、反応混合物にアセトニトリル90g、および7.4%塩酸380gを順次加えた。析出結晶をろ過にて集め、白色結晶の4-(2,2-ジメトキシ-1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルフェノール150gを得た。

【0018】<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
m: 2.06(3H, s), 2.15(3H, s),  
3.08(3H, s), 3.35(3H, s), 4.23(1H, d, J=6.7Hz), 4.55(1H, d, J=6.7, 4.4Hz), 4.96(1H, d, J=4.4Hz), 6.49(1H, s), 7.03(1H, s), 8.96(1H, s)

#### 【0019】(実施例2)

2-[4-(2,2-ジメトキシ-1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルフェノキシ]酢酸エチル  
攪拌下のN,N-ジメチルホルムアミド81gに、室温にて4-(2,2-ジメトキシ-1-ヒドロキシエチル)-2,5-ジメチルフェノール20.0g、炭酸カリウム15.8gおよびクロロ酢酸エチル12.4gを加え、混合物を1時間攪拌し、さらに71℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残留物に酢酸エチル/n-ヘキサンの混合液を加え、析出した結晶をろ過にて集め、白色粉末性固体の2-[4-(2,2-ジメトキシ-1-ヒドロ

キシエチル) - 2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル 21. 3 gを得た。

【0020】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 28 (3H, t, J=7. 1Hz), 2. 26 (3H, s), 2. 32 (3H, s), 2. 54 (1H, d, J=2. 3Hz), 3. 22 (3H, s), 3. 50 (3H, s), 4. 27 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 32 (1H, d, J=6. 6Hz), 4. 61 (2H, s), 4. 80 (1H, dd, J=6. 6, 2. 3Hz), 6. 48 (1H, s), 7. 25 (1H, s)

#### 【0021】(実施例3)

2-[4-(2, 2-ジメトキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル

攪拌下のヨウ化ナトリウム72gおよびトリメチルクロロシラン52gのアセトニトリル(180g)懸濁液を塩冰浴で冷却し、2-[4-(2, 2-ジメトキシ-1-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル50gのアセトニトリル(80g)溶液を滴下した。その混合物を30分攪拌した後、トルエン400g、ピリジン25gを加え、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液、クエン酸水溶液、重曹水および食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して2-[4-(2, 2-ジメトキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル43gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1. 30 (3H, t, J=7. 1Hz), 2. 24 (3H, s), 2. 27 (3H, s), 2. 82 (2H, d, J=5. 6Hz), 3. 33 (6H, s), 4. 27 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 47 (1H, t, J=5. 6Hz), 4. 60 (2H, s), 6. 50 (1H, s), 6. 97 (1H, s)

#### 【0022】(実施例4)

2-[4-(2-エトキシ-2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル

攪拌下の2-[4-(2, 2-ジメトキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル43gをアセトニトリル190gに溶解し、10%過塩素酸216gを加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物をトルエン340gおよび水200g間に分配させた後、有機層を水、5%重曹水および20%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をエタノール180gに溶かした後、溶媒を留去した。残留物をヘキサン86gおよびエタノール37gに溶かし、結晶種を加えた後、その溶液を0~10℃で2時間攪拌した。ヘキサン220gを加え、懸濁液を0~10℃で2時間攪拌した。析出した結晶をろ過にて集め、淡黄白色結晶の2-[4-(2-エトキシ-2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル21

gを得た。

【0023】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1. 06 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 21 (3H, t, J=7. 1Hz), 2. 11 (3H, s), 2. 19 (3H, s), 2. 50~2. 80 (2H, m), 3. 20~3. 40 (1H, m), 3. 60~3. 70 (1H, m), 4. 16 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 50~4. 70 (1H, m), 4. 73 (2H, s), 5. 98 (1H, d, J=7. 6Hz), 6. 59 (1H, s), 6. 93 (1H, s)

#### 【0024】(実施例5)

(-) -2-[4-[2-[1S, 2R]-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル

2-[4-(2-エトキシ-2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル5. 4g、10%パラジウムカーボン(50%含水品)1. 4g、(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オール3. 0gおよびテトラヒドロフラン30gの懸濁液を水素雰囲気下、40℃で3時間攪拌した。触媒をろ過にて除去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をトルエンに溶かし、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮後、

(-) -2-[4-[2-[1S, 2R]-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチルを7. 3g得た。

【0025】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0. 98 (3H, d, J=6. 4Hz), 1. 34 (3H, t, J=7. 1Hz), 2. 18 (3H, s), 2. 22 (3H, s), 2. 60~3. 00 (5H, m), 4. 31 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 49 (1H, d, J=5. 6Hz), 4. 62 (2H, s), 6. 41 (1H, s), 6. 69 (2H, d, J=8. 5Hz), 6. 78 (1H, s), 7. 05 (2H, d, J=8. 5Hz)

#### 【0026】(実施例6)

(-) -2-[4-[2-[1S, 2R]-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル塩酸塩

2-[4-(2-エトキシ-2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジメチルフェノキシ] 酢酸エチル68. 7g、10%パラジウムカーボン(50%含水品)17g、(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オール38. 0gおよびテトラヒドロフラン380gの懸濁液を水素雰囲気下、40℃で5時間攪拌した。触媒をろ過にて除去した後、ろ液を

減圧下濃縮した。残留物をトルエンに溶かし、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。この残渣にトルエン200gおよびエタノール21gを加え、氷冷下、20重量%塩化水素含有エタノール37.3gを滴下した。析出した結晶をろ取し、白色結晶の(-)-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2,5-ジメチルフェノキシ酢酸エチル塩酸塩を70.2g得た。

【0027】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm  
m: 0.96 (3H, d, J=6.6Hz), 1.21  
(3H, t, J=7.1Hz), 2.15 (3H,  
s), 2.25 (3H, s), 2.8~3.2 (4H, \*

\*m), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.7  
6 (2H, s), 4.9~5.1 (1H, m), 5.8  
~6.0 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.7  
6 (2H, d, J=8.5Hz), 6.96 (1H,  
s), 7.17 (2H, d, J=8.5Hz), 8.5  
~9.0 (2H, br), 9.41 (1H, s)

## 【0028】

【発明の効果】本発明の製造中間体により一般式(I)  
V)で表わされるフェノキシ酢酸誘導体またはその薬理

10 学的に許容される塩を簡便かつ収率よく製造することができ、該中間体は肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または腸管運動亢進に起因する疾患の予防あるいは治療薬のための製造中間体として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
// C07B 61/00	300	C07B 61/00	300
C07M 7:00		C07M 7:00	
(72) 発明者 向山 晴信	長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63	(72) 発明者 赤羽 敏	長野県松本市笛賀4246
(72) 発明者 石川 健宏	長野県南安曇郡豊科町豊科4897-2いせき 館2-D	(72) 発明者 原田 弘	長野県東筑摩郡四賀村中川8054
(72) 発明者 小林 淳一	長野県南安曇郡穂高町穂高5908-2セジュ ール平林201	F ターム(参考)	4H006 AA01 AA02 AC52 AC81 BA25 BA55 BE20 BN10 BN30 BP10 BP30 BT12 BU32 FC50 FE11 4H039 CA71 CB90

## \* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (I)

[Formula 1]



It is the compound expressed with [R1 is low-grade alkyl among a formula, R2 is low-grade alkyl or a hydrogen atom, R3 is a hydrogen atom or CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> R group (R is low-grade alkyl), and X is a hydrogen atom or a hydroxyl group].

[Claim 2] The compound according to claim 1 R1 and whose R2 are methyls, whose R3 is a hydrogen atom and whose X is a hydroxyl group.

[Claim 3] The compound according to claim 1 R1 and whose R2 are methyls and whose R3 is an ethoxy carbonylmethyl radical.

[Claim 4] The compound according to claim 1 whose R2 R1 is ethyl and is a hydrogen atom, whose R3 is an ethoxy carbonylmethyl radical and whose X is a hydrogen atom.

[Claim 5] General formula (II)

[Formula 2]



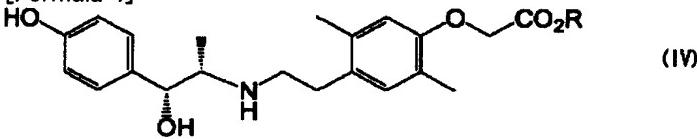
It is [ the hemiacetal expressed with (the inside of a formula and R are low-grade alkyls), and ] a formula (III).

[Formula 3]



The general formula which come out, and the amine expressed is made to react under existence of a reducing agent, and is characterized by forming the salt permitted in pharmacology after that if required (IV)

[Formula 4]



It is the manufacture approach of the phenoxyacetic acid derivative expressed with (the inside of a formula and R are low-grade alkyls), or its salt permitted in pharmacology.

[Claim 6] The manufacture approach according to claim 5 that R is ethyl.

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and INPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

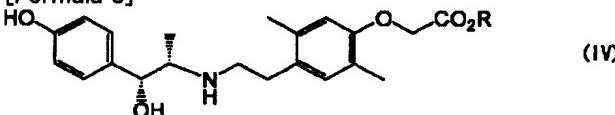
## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to the new manufacture intermediate field for manufacturing a phenoxyacetic acid derivative useful as drugs, or its salt permitted in pharmacology, and its operation.

[0002] They are prevention of the disease which this invention has beta3-adrenoreceptor stimulation if it states in more detail, and originates in obesity, the hyperglycemia, the disease resulting from the intestinal tract hyperponesis, pollakiuria, urinary incontinence, depression, a gallstone, or the intestinal tract hyperponesis, or a general formula (IV) useful as a remedy.

[Formula 5]

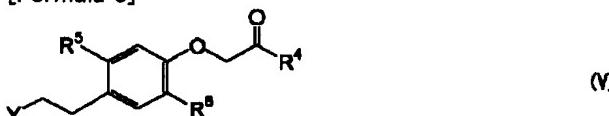


In order to manufacture the phenoxyacetic acid derivative expressed with (R expresses low-grade alkyl among a formula), or its salt permitted in pharmacology, it is related with new useful manufacture intermediate field and its operation.

[0003]

[Description of the Prior Art] As the manufacture approach of a phenoxyacetic acid derivative expressed with a general formula (IV), it is a general formula (V) to WO00/02846 official report.

[Formula 6]



It is [ the alkylating agent expressed with (R4 expresses a lower alkoxy group among a formula, R5 and R6 express low-grade alkyl, and Y expresses a p-toluenesulfonyloxy radical, a methane sulfonyloxy radical, a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, etc.), and ] a formula (III).

[Formula 7]



Although the approach to which appear and the amine expressed is made to react under existence of a base or nonexistence is indicated, the compound expressed with the general formula (I) of this invention is not indicated at all.

[0004]

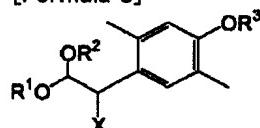
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The object of this invention is offering simple new useful in order to manufacture by high yield manufacture intermediate field, and its operation for the phenoxyacetic acid derivative expressed with prevention of the disease which has beta3-adrenoreceptor stimulation and originates in obesity, the hyperglycemia, the disease resulting from the intestinal tract hyperponesis, pollakiuria, urinary incontinence, depression, a gallstone, or the intestinal tract hyperponesis, or said general formula (IV) useful as a remedy, or its salt permitted in pharmacology.

[0005]

[Means for Solving the Problem] As a result of repeating research wholeheartedly that the above-mentioned technical problem should be solved, this invention persons acquire the knowledge that a header, the phenoxyacetic acid derivative further expressed with said general formula (IV) using this compound, or its salt permitted in pharmacology can be manufactured with sufficient yield for the compound expressed with said new reference non-indicated general formula (I), and came to complete this invention.

[0006] Namely, this invention has beta3-adrenoreceptor stimulation, in order to manufacture the phenoxyacetic acid derivative expressed with prevention of the disease resulting from obesity, the hyperglycemia, the disease resulting from the intestinal tract hyperponesis, pollakiuria, urinary incontinence, depression, a gallstone, or the intestinal tract hyperponesis, or said general formula (IV) useful as a remedy, or its salt permitted in pharmacology, it relates to useful new intermediate field, and it is the following general formulas (I).

[Formula 8]

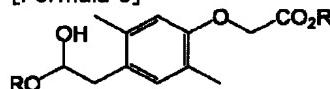


(I)

The compound expressed with [R1 is low-grade alkyl among a formula, R2 is low-grade alkyl or a hydrogen atom, R3 is a hydrogen atom or CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R group (R is low-grade alkyl), and X is a hydrogen atom or a hydroxyl group] is included.

[0007] Moreover, this invention is a general formula (II).

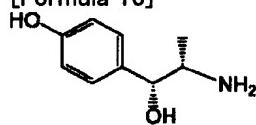
[Formula 9]



(II)

It is [ the hemiacetal expressed with (the inside of a formula and R are low-grade alkyls), and ] a formula (III).

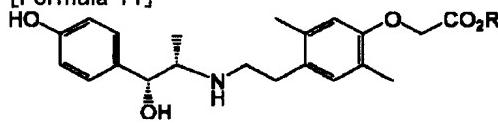
[Formula 10]



(III)

The general formula which come out, and the amine expressed is made to react under existence of a reducing agent, and is characterized by forming the salt permitted in pharmacology after that if required (IV)

[Formula 11]



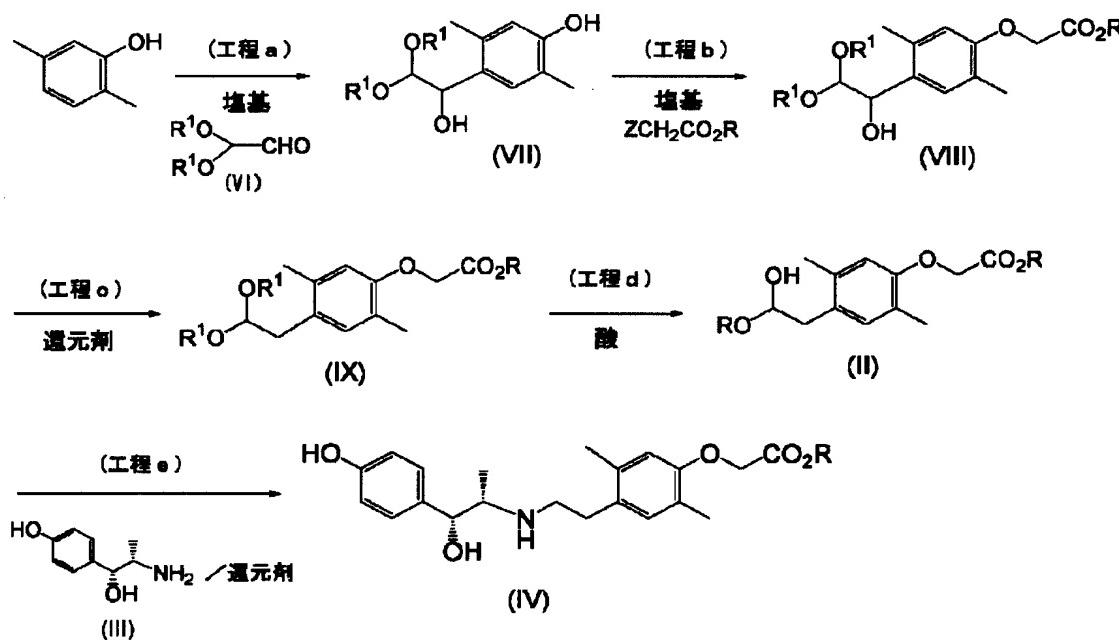
(IV)

It is related with the manufacture approach of the phenoxyacetic acid derivative expressed with (the inside of a formula and R are low-grade alkyls), or its salt permitted in pharmacology.

[0008] In this invention, the alkyl group of the shape of the shape of a straight chain of carbon numbers 1-6 and a branched chain is expressed as low-grade alkyl, for example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, butyl, an isobutyl radical, sec-butyl, etc. are mentioned. A chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom is expressed as a halogen.

[0009] Hereafter, this invention is explained to a detail. The compound expressed with the general formula (I) of this invention can be manufactured according to the following schemes.

[Formula 12]



(R<sub>1</sub> and R are as the above-mentioned definition among a formula, and Z expresses a halogen)

[0010] The amine expressed with said formula (III) used in this invention can carry out optical resolution of the commercial enantiomer mixture according to a conventional method, or can manufacture it by an approach given in reference etc. (for example, J.Med.Chem., 20 volumes, No. 7, 978-981 pages (1977)).

[0011] ((a) Process) The phenol derivative expressed with said general formula (VII) of this invention can be manufactured by making the griot KISARUJI (low-grade alkyl) acetal expressed with commercial 2 and 5-xylene and said commercial general formula (VI) react at the temperature of 10-70 degrees C for 1 to 10 hours under existence of an alkali-metal hydroxide water solution (for example, sodium-hydroxide water solution). After reaction termination, by neutralizing reaction mixture using a dilute acid (for example, dilute hydrochloric acid), a crystal can be deposited and the phenol derivative expressed with the target general formula (VII) can be obtained by filtering this and drying. Although a phenol derivative (VII) may be refined and you may use it for the following process, even if it presents the following process, without refining, it is convenient in any way.

[0012] ((b) Process) The phenoxyacetic acid ester derivative expressed with said general formula (VIII) of this invention can be manufactured by making the phenol derivative and ZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R which are expressed with said general formula (VII) react at the temperature of 0-100 degrees C under existence of a base among an inert solvent for 1 to 24 hours. As an inert solvent which can be used for this reaction, it is independent, or ketones, such as ether, such as a tetrahydrofuran, an acetone, and a methyl ethyl ketone, an acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, etc. can be mentioned, and two or more sorts can use these inert solvents, for example, mixing. As a base, a sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, etc. can be used, for example. As ZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R, ClCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R and BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R can be used. ZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R and a base can usually be used to a phenol derivative (VI), choosing them from the range of 1-5Eq suitably. The mole ratio of ZCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R and a base may usually use either superfluously, although equimolar is used. The phenoxyacetic acid ester derivative expressed with the target general formula (VIII) can be obtained by extracting and condensing with a conventional method after reaction termination. Although a phenoxyacetic acid ester derivative (VIII) may be refined and you may use it for the following process, even if it presents the following process, without refining, it is convenient in any way.

[0013] ((c) Process) The acetal derivative expressed with the general formula (IX) of this invention can be manufactured by making the phenoxyacetic acid ester derivative expressed with said general formula (VIII) react at the temperature of -30-30 degrees C under existence of a reducing agent among an inert solvent for 10 minutes to 12 hours. As an inert solvent which can be used for this reaction, it is independent, or organic carboxylate, such as ether, such as a tetrahydrofuran, 1, 2-dimethoxyethane, and dioxane, and ethyl acetate, an acetonitrile, etc. can be mentioned, and two or more sorts can use these inert solvents, for example, mixing. As a reducing agent, a sodium iodide / trialkylchlorosilanes (for example, trimethylchlorosilane, triethyl chlorosilicane, t-butyldimethyl chlorosilicane, etc.) can be used, and it can usually be used to a phenoxyacetic acid ester derivative (VIII), choosing from the range of 2-6Eq suitably. The acetal derivative expressed with the target general formula (IX) can be obtained by extracting and condensing with a conventional method after reaction termination. Although an acetal derivative (IX) may be refined and you may use it for the following process, even if it presents the following process, without refining, it is convenient in any way.

[0014] ((d) Process) The hemiacetal derivative expressed with the general formula (II) of this invention can hydrolyze the acetal derivative expressed with said general formula (IX) at the temperature of 0-50 degrees C among an inert solvent for 0.5 to 24 hours using an acid, and can manufacture it after reaction termination by adding ROH with an acetic acid after an extract and concentration if needed with a conventional method. As an inert

solvent which can be used for this reaction, ketones, such as ether, such as a tetrahydrofuran, 1, 2-dimethoxyethane, and dioxane, and an acetone, an acetonitrile, etc. can be mentioned, it can be independent, or two or more sorts of these inert solvents can be mixed, and water can be added and used if needed. As an acid, perchloric acid, 1 – 10% hydrochloric acid, 1 – 10% sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, etc. can be used 5 to 20%, and it can usually be used to an acetal derivative (IX), choosing from the range of 0.1–2.5Eq suitably. Although a hemiacetal derivative (II) may be refined and you may use it for the following process, even if it presents the following process, without refining, it is convenient in any way.

[0015] ((e) Process) In order to manufacture the phenoxyacetic acid derivative expressed with said general formula (IV) useful as drugs using the hemiacetal derivative expressed with said general formula (II) obtained by doing in this way It can lead with sufficient yield to the target phenoxyacetic acid derivative (IV) by making the amine expressed with the hemiacetal derivative expressed with said general formula (II), and said formula (III) react at the temperature of 0–60 degrees C under existence of a reducing agent among an inert solvent for 1 to 48 hours. As a reducing agent, boron hydride alkaline metals, such as NaBH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>3</sub>, NaBH (OAc)<sub>3</sub>, NaBH (OAc)<sub>3</sub>, and NaBH (OMe)<sub>3</sub>, Boranes, such as BH<sub>3</sub> and a pyridine, and BH<sub>3</sub>, N,N-diethylaniline The need is accepted. An acetic acid, p-toluenesulfonic acid, methansulfonic acid, a sulfuric acid, [ whether it is used under existence of bases, such as acids, such as a hydrochloric acid, or triethylamine, and ] Or the metal catalysts (for example, 5 – 10% palladium carbon, a Raney nickel catalyst, oxidation platinum, palladium black, 10% platinum carbon (sulfur poisoning), etc.) of the amount of catalysts etc. can be used under a hydrogen ambient atmosphere. When using boron hydride alkaline metals and boranes as a reducing agent, these reagents can usually be used to a hemiacetal derivative (II), choosing them from the range of 0.5–5Eq suitably. for example, alcohols, such as hydrocarbons, such as organic carboxylic acids, such as halogenated hydrocarbon, such as ether, such as a TETORAHIDO furan, 1, 2-dimethoxyethane, and dioxane, methylene chloride, and 1,2-dichloroethane, and an acetic acid, and toluene, a methanol, and ethanol, an acetonitrile, etc. are mentioned, and independent [ in these solvents ] as an inert solvent which can be used for this reaction, — or two or more sorts can use it, mixing. Insoluble matter can be removed after reaction termination if needed, and the phenoxyacetic acid derivative expressed with the target general formula (IV) can be obtained by extracting and condensing with a conventional method. A phenoxyacetic acid derivative (IV) can be made into the salt permitted in pharmacology according to a conventional method if needed. As such a salt, an acid addition salt with organic carboxylic acids, such as an acid addition salt with inorganic acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, and a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, a propionic acid, a citric acid, a succinic acid, a tartaric acid, a fumaric acid, butanoic acid, oxalic acid, a malonic acid, a maleic acid, a lactic acid, a malic acid, carbonic acid, glutamic acid, and an aspartic acid, can be mentioned.

[0016]

[Embodiment of the Invention] An example explains the content of this invention to a detail further. In addition, the following examples mean illustrating this invention and do not limit the range of invention.

[0017]

[Example] (Example 1)

Heating churning of 4-(2 and 2-dimethoxy-1-hydroxyethyl)-2, 5-dimethylphenol 5.2% sodium-hydroxide water-solutions [ 630 ] and 2, and 5-xenol 100g, 213g of 60% glyoxal dimethyl acetal water solutions, and the suspension of 200g of water was carried out at 55 degrees C for 5 hours. It cooled by the ice bath and acetonitrile 90g and 380g of 7.4% hydrochloric acids were added to the reaction mixture one by one. Deposit crystals were collected by filtration and 4-(2 and 2-dimethoxy-1-hydroxyethyl)-2 of white crystal and 5-dimethylphenol 150g was obtained.

[0018] 1H-NMR(DMSO-d6) delta ppm:2.06 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.35 (3H, s), 4.23 (1H, d, J= 6.7Hz), 4.55 (1H, dd, J= 6.7, 4.4Hz), 4.96 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.49 (1H, s), 7.03 (1H, s), 8.96 (1H, s)

[0019] (Example 2)

4-(2 and 2-dimethoxy-1-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethylphenol 20.0g, 15.8g of potassium carbonate, and 12.4g of ethyl chloroacetate were added to 81g of N,N-dimethylformamide under 2-[4-(2 and 2-dimethoxy-1-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl-acetate churning at the room temperature, mixture was agitated for 1 hour, and it agitated at 71 more degrees C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, water and brine washed, and it dried with anhydrous sodium sulfate. The organic layer was condensed under reduced pressure, the crystals which added the mixed liquor of ethyl acetate / n-hexane to the residue, and deposited were collected by filtration, and 21.3g of 2-[4-(2 and 2-dimethoxy-1-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate of a white powder nature solid-state was obtained.

[0020] 1H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) delta ppm:1.28 (3H, t, J= 7.1Hz), 2.26 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.54 (1H, d, J= 2.3Hz), 3.22 (3H, s), 3.50 (3H, s), 4.27 (2H, q, J= 7.1Hz), 4.32 (1H, d, J= 6.6Hz), 4.61 (2H, s), 4.80 (1H, dd, J= 6.6, 2.3Hz), 6.48 (1H, s), 7.25 (1H, s)

[0021] (Example 3)

72g of sodium iodides under 2-[4-(2 and 2-dimethoxy ethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl-acetate churning and trimethylchlorosilane 52g acetonitrile (180g) suspension were cooled by the salt ice bath, and the acetonitrile (80g) solution of 50g of 2-[4-(2 and 2-dimethoxy-1-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate was dropped. After agitating the mixture for 30 minutes, toluene 400g and pyridine 25g were added, and sequential washing of the reaction mixture was carried out with a sodium-thiosulfate water solution, a citric-acid water solution, sodium bicarbonate water, and brine. The organic layer was condensed under reduced pressure after desiccation with anhydrous sodium sulfate, and 43g of 2-[4-(2 and 2-dimethoxy ethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate was

obtained.

1H-NMR(CDCI3) delta ppm:1.30 (3H, t, J= 7.1Hz), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.82 (2H, d, J= 5.6Hz), 3.33 (6H, s), 4.27 (2H, q, J= 7.1Hz), 4.47 (1H, t, J= 5.6Hz), 4.60 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.97 (1H, s)

[0022] (Example 4)

43g of 2-[4-(2 and 2-dimethoxy ethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate under 2-[4-(2-ethoxy-2-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl-acetate churning was dissolved in acetonitrile 190g, 216g of perchloric acid was added 10%, and it agitated at the room temperature for 1 hour. After making a reaction mixture distribute between toluene 340g and 200g of water, sequential washing of the organic layer was carried out with water, 5% sodium bicarbonate water, and 20% brine, and it condensed under reduced pressure after desiccation with anhydrous sodium sulfate. The solvent was distilled off after melting the residue to ethanol 180g. After melting the residue to hexane 86g and ethanol 37g and adding a crystal kind, the solution was agitated at 0-10 degrees C for 2 hours. Hexane 220g was added and suspension was agitated at 0-10 degrees C for 2 hours. The depositing crystals were collected by filtration and 21g of 2-[4-(2-ethoxy-2-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate of a pale yellowish-white color crystal was obtained.

[0023] 1H-NMR(DMSO-d6) delta ppm:1.06 (3H, t, J= 7.0Hz), 1.21 (3H, t, J= 7.1Hz), 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.50-2.80 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.16 (2H, q, J= 7.1Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 4.73 (2H, s), 5.98 (1H, d, J= 7.6Hz), 6.59 (1H, s), 6.93 (1H, s)

[0024] (Example 5)

(-) -2-[4-[2-[[ 5.4g of 1S and (R[ 2 ]) -2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl] amino] ethyl]-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl-acetate 2-[4-(2-ethoxy-2-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate, Suspension (palladium carbon (50% water article) 1.4g, R [ 1 ] and (2S)-2-amino-1-(4-hydroxyphenyl) propane-1-all 3.0g, and tetrahydrofuran 30g) was agitated at 40 degrees C under the hydrogen ambient atmosphere 10% for 3 hours. After removing a catalyst by filtration, the filtrate was condensed under reduced pressure. The residue was melted in toluene and sequential washing was carried out with water, a sodium-hydrogen carbonate water solution, and brine. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, and 7.3g of (-)-2-[4-[2-[[1S, 2R] -2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl] amino] ethyl]-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate was obtained after condensing under reduced pressure.

[0025] 1H-NMR(CDCI3) delta ppm:0.98 (3H, d, J= 6.4Hz), 1.34 (3H, t, J= 7.1Hz), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.60-3.00 (5H, m) and 4.31 (2H, q, J= 7.1Hz) — 4.49 (1H, d, J= 5.6Hz), 4.62 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.69 (2H, d, J= 8.5Hz), 6.78 (1H, s), 7.05 (2H, d, J= 8.5Hz)

[0026] (Example 6)

(-) -2-[4-[2-[[ 1S and (R[ 2 ]) -2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl] amino] ethyl]-2, 68.7g of 5-dimethyl phenoxy] ethyl-acetate hydrochloride 2-[4-(2-ethoxy-2-hydroxyethyl)-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl acetate, Suspension (palladium carbon (50% water article) 17g, R [ 1 ] and (2S)-2-amino-1-(4-hydroxyphenyl) propane-1-all 38.0g, and tetrahydrofuran 380g) was agitated at 40 degrees C under the hydrogen ambient atmosphere 10% for 5 hours. After removing a catalyst by filtration, the filtrate was condensed under reduced pressure. The residue was melted in toluene and sequential washing was carried out with water, a sodium-hydrogen carbonate water solution, and brine. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. Toluene 200g and ethanol 21g were added to this residue, and hydrogen chloride content ethanol 37.3g was dropped 20% of the weight under ice-cooling. The depositing crystal was \*\*\*\*(ed) and 70.2g of (-)-2-[4-[2-[[1S, 2R] -2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1-methylethyl] amino] ethyl]-2 and 5-dimethyl phenoxy] ethyl-acetate hydrochlorides of a white crystal was obtained.

[0027] 1H-NMR(DMSO-d6) delta ppm:0.96 (3H, d, J= 6.6Hz), 1.21 (3H, t, J= 7.1Hz), 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.8-3.2 (4H, m) and 4.16 (2H, q, J= 7.1Hz) — 4.76 (2H, s), 4.9-5.1 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.76 (2H, d, J= 8.5Hz), 6.96 (1H, s), 7.17 (2H, d, J= 8.5Hz), and 8.5-9.0 (2H, br) and 9.41 (1H, s)

[0028]

[Effect of the Invention] The phenoxyacetic acid derivative expressed with a general formula (IV) by the manufacture intermediate field of this invention or its salt permitted in pharmacology can be manufactured with simple and sufficient yield, and this intermediate field are useful as manufacture intermediate field for prevention of the disease resulting from obesity, the hyperglycemia, the disease resulting from the intestinal tract hyperponesis, pollakiuria, urinary incontinence, depression, a gallstone, or the intestinal tract hyperponesis, or a remedy.

[Translation done.]